眼胶质淋巴系统及相关眼病研究进展

祝光宇，程雨欣，路雪婧，等. 眼胶质淋巴系统及相关眼病研究进展［J］. 中国全科医学，2023. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0901

祝光宇[1，3]，程雨欣[1，3]，路雪婧[1，2，3*]

基金项目：国家自然科学基金面上项目“AQP4 和钾离子介导的眼胶质淋巴系统稳态调节——补肾活血中药青光眼视神经保护新机制”（项目编号：82174444）

1、610075，四川省成都市，成都中医药大学眼科学院；
2、610075，四川省成都市，成都中医大银海眼科医院；
3、610075，四川省成都市，中医药眼病防治与视功能保护四川省重点实验室
*通信作者：路雪婧，主任医师，博士生导师；E-mail:luxuejing@cdutcm.edu.cn

【摘要】 最近发现的眼胶质淋巴系统更新了我们对眼内循环的认知，它是一个由神经胶质细胞终足上水通道蛋白-4 驱动并依赖视网膜动、静脉周围间隙的房水-组织液交换系统，最终起到把β-淀粉样蛋白等神经毒性物质排出眼外的作用。本文综述了眼胶质淋巴系统的组成和功能，描述了生理状态下该系统具体的循环路径及其在青光眼、视盘水肿、Terson 综合征等疾病过程中的障碍机制，以期为深入理解眼内代谢方式和探索相关眼病的病理机制提供参考。

【关键词】 眼胶质淋巴系统；青光眼；视盘水肿；Terson 综合征

Research Progress of Ocular Glymphatic System and Related Ocular Diseases

ZHU Guangyu[1，3],CHENG Yuxin[1，3],LU Xuejing[1，2，3*]
1、Eye School of Chengdu University of TCM,Chengdu 610075,China
2、Ineye Hospital of Chengdu University of TCM,Chengdu 610075,China
3、Key Laboratory of Sichuan Province Ophthalmopathy Prevention&Cure and Visual Function Protection With TCM,Chengdu 610075,China
*Corresponding author:LU Xuejing,Chief physician,Doctoral supervisor;E-mail:luxuejing@cdutcm.edu.cn

【Abstract】 The ocular glymphatic system, which is facilitated by aquaporin-4 abundantly expressed on astrocytes endfeet and dependent on the exchange of aqueous humor and cerebrospinal fluid in the perivascular space of the retina, shed new light on the removal of fluid and wastes in the eyes for clearing neuroxins such as β-amyloid.This paper is to prompt a re-examination of ocular fluid dynamics and to reveal the pathological mechanisms of related ocular diseases by reviewing the composition and function of the ocular glymphatic system, glymphatic pathway of this system and system disturbances under physiological or pathological state,such as glaucoma,optic disc edema，Terson syndrome.

【Key words】 Ocular glymphatic system；Glaucoma；Optic disc edema；Terson syndrome

淋巴系统对体内代谢产物的清除、体液稳态的维持至关重要，既往研究认为眼内缺少淋巴循环，其代谢产物主要通过集中于眼前节的房水循环排出，但这无法解释具有高代谢活性的视网膜神经元[1]产生的神经毒性物质如何被高效清除。直到 2020 年 Wang 等[2]提出眼胶质淋巴系统的概念，房水在眼后与视网膜组织液（interstitial fluid，ISF）形成混合液后，在神经胶质细胞终足水通道蛋白-4（aquaporin-4，AQP4）的驱动下经轴突穿过筛板至视网膜静脉周围间隙，最终被硬脑膜淋巴管摄取而进入淋巴循环。本文综述了眼胶质淋巴系统的组成和功能及其在青光眼、视盘水肿、Terson 综合征（Terson Syndrome，TS）等疾病中的

障碍机制，为深入理解眼内代谢废物的清除方式和相关眼部疾病的病理机制提供参考和思路。

文献检索策略：以“Glymphatic system，Lamina cribrosa，Glaucoma，Optic disc edema，Terson syndrome”为英文关键词检索 PubMed、Medline、Web of Science、SCI-hub；以“胶质淋巴系统、类淋巴系统、筛板、青光眼、视盘水肿、Terson 综合征”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网及中国生物医学文献服务系统。检索时间为建库至 2022-11-01。 纳入标准：已发表的文献，优先选择高质量期刊文章；排除标准：数据信息少、重复发表或无法获得全文的文献；质量差的文献。

1 胶质淋巴系统

1.1 脑胶质淋巴系统

胶质淋巴系统最先在脑内被发现，随之成为当下神经科学领域关注的焦点。Virchow-Robin 间隙（又称血管周围间隙）[3]、胶质淋巴系统[4]、硬脑膜淋巴管[5]等研究成果逐步证实了脑胶质淋巴系统的存在：在呼吸、动脉搏动等因素[6]的驱动下，脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）由脉络丛产生，经脑室系统流入蛛网膜下腔，沿着穿透动脉、小动脉及毛细血管的周围间隙进入脑的深部。在星型胶质细胞终足 AQP4 的介导下，CSF 通过胶质界膜进入脑实质，与 ISF 形成 CSF-ISF 混合液，以“整体流”的形式由同样依赖 AQP4 的静脉周围间隙流出，最终由硬脑膜淋巴管摄取进入外周淋巴系统，起到清除脑内代谢产物、异常蛋白的作用，还能为脑组织输送葡萄糖、脂质、载脂蛋白等营养物质和神经活性物质[7]。这一过程会受到昼夜节律和麻醉状态的调控，受 AQP4 极化水平影响的胶质淋巴清除率在小鼠睡眠时到达顶峰[8]，这也一定程度地解释了睡眠障碍与阿尔兹海默病（Alzheimer’s disease，AD）等痴呆症的因果关系[9]。另外，在缺血性中风、外伤性脑损伤、特发性正常压力脑积水[10-12]等中枢系统疾病中也观察到了胶质淋巴系统功能的受损。

1.2 眼胶质淋巴系统

1.2.1 逆行通路

视神经是中枢神经系统的延续，二者周围均存在大量蛛网膜下腔的 CSF，并被硬脑膜、蛛网膜、软脑膜三层脑膜紧紧包裹，脑胶质淋巴系统的发现引起了学界猜测，即视网膜和视神经可能也拥有类似的清除通路[13-14]。Yücel 的团队[15-16]使用活体内的高光谱成像，把量子点示踪剂分别注射到小鼠的眼前房和小脑延髓池后，在其颌下淋巴结中均检测到了示踪剂信号的存在；Wostyn 等[17]将印度墨汁染色溶液注入死尸的蛛网膜下腔后，在视神经的血管周围间隙和胶原纤维束中发现了墨汁的聚集。2017 年 Mathieu 等[18] 首次发现了视神经存在胶质淋巴通路的证据：把四种大小的荧光素异硫氰酸酯（fluorescein isothiocyanate，FITC）注射进小鼠脑脊液后，质量小于 70kDA 的 FITC 从血管周围间隙进入视神经，一直抵达小鼠眼球的神经胶质层，即人眼的筛板处。Jacobsen 等[19] 在活体内验证了这一通路的存在，蛛网膜下腔注射的 CSF 示踪剂到达了视神经、视交叉、视束和初级视皮层的血管周围间隙。由于这一逆行通路并没有到达视盘，所以作者认为它也可能是脑胶质淋巴系统的一部分[18]。

1.2.2 顺行通路

房水循环作为眼内已知的循环方式，一般包括小梁网途径和葡萄膜巩膜途径，但这些路径主要集中在眼前节，这让视网膜上的代谢产物难以得到有效清除。解剖学证据进一步支持了前述通路的存在[20]，但仍没有解释代谢废物是如何从眼内排出眼外。2020 年 Nedergaard 等[2]在啮齿类动物眼中发现了顺行清除 Aβ 的胶质淋巴通路：在跨筛板压差（trans-lamina pressure difference，TLPD）和瞳孔收缩的推动下，由睫状体产生的房水向后与视网膜 ISF 形成混合液。混合液沿着 RGC 轴突运输，穿过筛板汇集到视网膜静脉周围间隙，在该处被硬脑膜淋巴管摄取并离开视神经，整个过程依赖视网膜 müller 细胞和星形胶质细胞终足上的 AQP4，沿着 RGC 轴突运输方向顺行地清除眼内 Aβ 等神经毒性物质，维持视网膜、视神经的液体平衡以保护视网膜内的稳态[21]。眼胶质淋巴系统与脑胶质淋巴系统的运输方式大体一致，房水/CSF 从动脉周

围间隙进入，与 ISF 混合后从静脉周围间隙排出，最终两条通路的循环液体在硬脑膜淋巴管处汇集并进入淋巴循环[22]。筛板在该系统中起到了关键的枢纽作用，也是其与脑内系统最明显的区别，筛板形变与缺损等异常改变均有可能会影响胶质淋巴系统的清除效率[23]。

2 眼胶质淋巴系统与眼部疾病

2.1 青光眼

青光眼确切的病理机制目前尚无定论，淀粉样蛋白-β（amyloid-β，Aβ）对视神经的损伤被认为是重要原因之一。视网膜上过量的Aβ会激活小胶质细胞介导的神经炎症并诱导 RGC 的凋亡[24]，而抑制Aβ及其前体蛋白 APP 生成的α2 肾上腺素能受体激动剂能显著减少 RGC 的凋亡，在体内和体外起到神经保护作用[25]。中枢神经系统内的Aβ主要通过泛素-蛋白酶体途径、自噬-溶酶体途径、血液循环等方式被清除[26]，清除途径的受损是机体发生Aβ错误堆积的根本，眼胶质淋巴系统的功能障碍也被证实与视网膜、视神经上Aβ过度的沉积有关[27-28]。

Wostyn 等[17]认为当 TLPD 增大时，眼胶质淋巴系统在筛板处运输的阻滞可能是原发性开角型青光眼（Primary open-angle glaucoma，POAG）发生机制，Aβ在筛板附近的沉积是该处视神经损伤的原因。Mathieu [27] 通过共聚焦显微镜观察小鼠的视神经横断面的示踪剂分布，在向 DBA/2J 小鼠的 CSF 注射 10k-Da 右旋糖苷示踪剂后，与年龄对照组相比，10 月大 DBA/2J 小鼠视神经内的示踪剂浓度和分布率均有显著下降，且其中半数的小鼠表现出与 RGC 轴突病变相关的 pNF 免疫反应性的降低，作者认为这与逆行通路阻滞降低Aβ清除率，进而损伤轴突有关。逆行通路受阻时 CSF 流体动力学的改变可能是青光眼发生发展的另一个潜在因素，CSF 生成率和流出率之差决定了颅内压（intracranial pressure ，ICP）的大小，而过低的 ICP 与青光眼的发生率呈正相关[29]，如正常眼压性青光眼（normal tension glaucoma，NTG）患者表现出了更小的眼球后 3-7mm 处视神经周围蛛网膜下腔面积（即该处脑脊液压力更低）[30]。

Nedergaard [28] 则认为青光眼的视神经损伤并非由于Aβ清除的减少，反而是Aβ过量错误的排出诱发了这一过程，并提出顺行通路中筛板的缺陷是其根本原因。正常小鼠的眼胶质淋巴运输过程中，筛板能够将它前方的细胞外液转移到 RGC 轴突内，进行定向的顺行运输。而 DBA/2J 小鼠的细胞外液会直接从筛板缺口处流出，这种错误的运输方式会减少液体正常的胶质淋巴运输。另外，筛板的压力梯度（trans-lamina cribrosa pressure gradient，TLPG）等属性的变化可能也参与到了青光眼病理过程中。TLPG 为 TLPD 与筛板厚度的比值，升高的 TLPD 已经在多种类型的青光眼中被观察到，不仅会对视盘和筛板前的神经等造成机械性损伤[31] ，还会造成筛板前表面向后的移位[32]；而与健康人群和高眼压症患者相比，NTG 患者的筛板也呈现出更薄且曲率更高的倾向[33]。

2.2 视盘水肿

航天相关神经眼综合征（spaceflight-associated neuro-ocular syndrome，SANS）是指长期太空飞行引起的视盘水肿、脉络膜皱褶、眼球扁平等，其中宇航员在太空期间或之后被诊断为视盘水肿的概率超过 15%[34]。SANS 的发生机制尚不明确，有人认为这与微重力环境下双侧视神经鞘的扩张和颅内液体的变化有关[35]。而随着眼胶质淋巴系统的发现，液体和溶质在视神经内的运输方式有了全新的变化，因此有学者提出宇航员的视盘水肿可能与胶质淋巴系统的运行障碍有关[36-37]。

Wostyn 等人提出，SANS 的视盘水肿可能是由 CSF 从眼胶质淋巴系统逆行进入眼内所致[34]。具体过程为：微重力引发液体（包括 CSF）在颅内重新分布，并且改变视神经鞘的解剖结构和顺应性，从而导致 CSF 从视网膜中央动脉周围间隙进入视神经，进而浸润筛板前的视盘。一项研究微重力对 ICP 影响的实验支持这一观念，太空环境会阻止受试者直立时 ICP 的降低，并且其 24 小时内 ICP 的测量值始终高于在地球环境中的测量值[38]；又考虑到 TLPD 对胶质淋巴系统内液体的推动作用，ICP 的升高会加速 CSF 在视神经中的逆行而诱发视盘水肿，两者的结论相一致 。也有研究认为，这一视盘水肿的发生也可能因为眼内液体沿着视神经

顺行流出受阻[34]。微重力条件下，ICP 升高或 CSF 在视神经旁视网膜下腔的滞留会引发视神经鞘压力升高，因而正向的 TLPD 发生逆转，眼内液体的外排受阻诱发了视盘水肿。 而长时间太空飞行与眼部结构关系的研究发现，微重力引起的视盘水肿需要超过 30-90 天，受试者视盘周围脉络膜的厚度才能回到初始值[39]。考虑到眼后部胶质淋巴系统的清除效率远远低于前部的房水循环[2]，这可能解释了太空飞行后视盘水肿好转缓慢的原因。最后，解剖学的证据也验证了视盘水肿与眼胶质淋巴系统的关系，MRI 的检测发现大脑白质和基底神经节的血管周围间隙体积在太空飞行后增加[40-41]。总之，眼胶质淋巴通路中液体在视盘部流出、流入的不平衡可能是这一视盘水肿的新见解，未来通过 OCT 对宇航员视盘结构的监测、通过 MRI 对其视神经、视神经鞘的分析有望进一步揭示该病的具体机制，从而提供针对性的治疗方案与策略，减少宇航员长期太空生活不必要的眼部损伤。

2.3 TS

通常表现为蛛网膜下腔出血伴 ICP 急性升高引起的玻璃体出血，眼内的出血部位还可在内界膜下、视网膜内、视网膜下间隙等。TS 的确切机制尚不明确，其中较为公认的猜想是急性升高的 ICP 推动 CSF 进入并扩张视神经鞘，从而机械性压迫视网膜中央静脉，致使视网膜血管破裂出血。但是 TS 也好发于单眼，而 ICP 作用于双侧视神经本应会引发双眼视网膜出血，故该理论仍存在不足。眼胶质淋巴系统的发现为蛛网膜下腔与视网膜之间构建了唯一的血管外解剖通道，因此有学者提出血液沿着该通路入眼可能是 TS 发生的机制[42-43]。

2007 年的一则病例首次报道，TS 患者的术前 CT 显示出了蛛网膜下腔出血、双侧视神经鞘出血和双侧眼内出血[44]，提示颅内出血可能是通过视神经传入眼内；为探析 TS 的微观病理学，Ko 等人研究了 109 例 TS 患者的眼部组织学切片，发现 TS 的颅内出血在视神经鞘内的视神经、硬脑膜下、蛛网膜下腔三部分延续，且视网膜前的出血多呈弥漫状态，而内界膜下的出血多界限清晰[45]；随后的一例 TS 患者的 T2 加权 MR 图像显示，蛛网膜下腔的出血进入了双眼视神经，并且视网膜中央血管周围间隙由于充血、扩张表现出了高信号强度，作者推测颅内出血是由视神经鞘内的中央血管周围间隙进入内界膜下[46]；2014 年的病案报告进一步验证了这一猜测，认为进入玻璃体的血液来自视网膜脉管系统或者血管周围间隙，因为其在视网膜内的扩散是受限的[47]。而随着眼胶质淋巴系统的提出，上述关于 TS 病理机制的研究得到了印证，当 ICP 急性升高时，蛛网膜下腔的出血可能是从动脉周围间隙和毛细血管周围间隙进入视神经，并沿着视神经传入视网膜、玻璃体。Kumaria 等人又提出了一例由原发性玻璃体出血引发脑室出血的病案，并将其称为 “反向 TS”[48]。该患者的 CT 血管造影显示，其眼部血液从血管周围间隙进入了体循环，这与胶质淋巴系统的循行一致。此外有报告显示，玻璃体切除后荧光素血管造影的渗漏部位在视网膜星形胶质细胞基底层附近[49-50]，而这是否与眼胶质淋巴系统中神经胶质细胞这一环节有关，值得待进一步的研究。

2.4 其他疾病

年龄相关性黄斑变性（age-related macular degeneration，AMD）的发生过程可能也涉及眼胶质淋巴系统的障碍。一方面，AMD 和青光眼一样属于视网膜退行性疾病，它们和 AD 共同表现出 Aβ 和过度磷酸化 Tau（phosphorylated Tau，p-Tau）的沉积、慢性炎症、铁稳态失衡[51]；另一方面，年龄的增长会影响胶质淋巴系统的清除效率，而它同时也是 AMD 的一大风险因素[52]。

另外，AD 与青光眼在许多方面重叠[53]，均表现出了 Aβ 及 p-Tau 的沉积及其引发的突触功能障碍[54]，伴有 RGC 的丢失和神经纤维层变薄[55]。，胶质淋巴系统的发现为这两种疾病建立了新的联系，AD 在大脑皮质的病理产物 Aβ 和 p-Tau 通过脑胶质淋巴系统被清除[56-57]，而血管周围间隙的扩张会阻碍 AD 病理产物的清除 [58-59]，故有学者指出 AD 与青光眼可能分别和脑、眼胶质淋巴系统受损有关[60]， 未来也许可以将 AD 部分理解为一种特殊的眼病而从眼胶质淋巴系统着手治疗这一难治性疾病。

3 总结与展望

综上，眼胶质淋巴系统的发现为青光眼、视盘水肿、TS 等眼病的发病机制提出了新的可能性。对该系统的研究尚处于起步阶段，相关病例研究和动物实验的证据仍不充分，有许多问题亟待回答。眼胶质淋巴系统的功能障碍与青光眼 Aβ 沉积样改变是否是一个事件的两个环节而非因果关系，星型胶质细胞、AQP4、血管周围间隙等环节的具体作用也有待明确。考虑到类似的解剖结构、生理功能等因素，目前眼胶质淋巴系统的研究主要在啮齿类动物中进行，对灵长类动物甚至活体的无创显像研究有望更深入地评估这一系统。未来确定眼胶质淋巴系统具体调控环节，以这些环节为靶点改善该系统的功能，促进眼内代谢废物的清除，这将有机会为青光眼等诸多眼病和一些中枢神经系统疾病的治疗带来希望。

作者贡献：祝光宇负责文献检索、论文的构思与设计、文献及资料的整理，并撰写论文初稿 ；程雨欣负责文章初稿修订；路雪婧负责指导撰写思路、最终版本修订，对论文负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] CASSON R J, CHIDLOW G, CROWSTON J G, et al. Retinal energy metabolism in health and glaucoma [J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 81: 100881.

[2] WANG X, LOU N, EBERHARDT A, et al. An ocular glymphatic clearance system removes β-amyloid from the rodent eye [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(536).

[3] Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin [J]. Br Foreign Med Chir Rev, 1861, 27(53): 52-65.

[4] ILIFF J J, WANG M, LIAO Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(147): 147ra11.

[5] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. Nature, 2015, 523(7560): 337-41.

[6] RASMUSSEN M K, MESTRE H, NEDERGAARD M. Fluid transport in the brain [J]. Physiol Rev, 2022, 102(2): 1025-151.

[7] PLOG B A, NEDERGAARD M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future [J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 379-94.

[8] HABLITZ L M, PLá V, GIANNETTO M, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4411.

[9] NEDERGAARD M, GOLDMAN S A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia [J]. Sci, 2020, 370(6512): 50-6.

[10] TOH C H, SIOW T Y. Glymphatic Dysfunction in Patients With Ischemic Stroke [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 756249.

[11] SULLAN M J, ASKEN B M, JAFFEE M S, et al. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 84: 316-24.

[12] BAE Y J, CHOI B S, KIM J M, et al. Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2021, 82: 56-60.

[13] DENNISTON A K, KEANE P A. Paravascular Pathways in the Eye: Is There an 'Ocular Glymphatic System'? [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(6): 3955-6.

[14] WOSTYN P, DE GROOT V, VAN DAM D, et al. The Glymphatic System: A New Player in Ocular Diseases? [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(13): 5426-7.

[15] TAM A L, GUPTA N, ZHANG Z, et al. Quantum dots trace lymphatic drainage from the mouse eye [J]. Nanotechnology, 2011, 22(42): 425101.

[16] MATHIEU E, GUPTA N, MACDONALD R L, et al. In vivo imaging of lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in

mouse [J]. Fluids Barriers CNS, 2013, 10(1): 35.
[17] WOSTYN P, KILLER H E, DE DEYN P P. Glymphatic stasis at the site of the lamina cribrosa as a potential mechanism underlying open-angle glaucoma [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017, 45(5): 539-47.
[18] MATHIEU E, GUPTA N, AHARI A, et al. Evidence for Cerebrospinal Fluid Entry Into the Optic Nerve via a Glymphatic Pathway [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(11): 4784-91.
[19] JACOBSEN H H, RINGSTAD G, JøRSTAD Ø K, et al. The Human Visual Pathway Communicates Directly With the Subarachnoid Space [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(7): 2773-80.
[20] WOSTYN P, DE GROOT V, VAN DAM D, et al. The First Histologic Evidence of a Paravascular Pathway Within the Optic Nerve [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(5): 1717.
[21] UDDIN N, RUTAR M. Ocular Lymphatic and Glymphatic Systems: Implications for Retinal Health and Disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17).
[22] MOGENSEN F L, DELLE C, NEDERGAARD M. The Glymphatic System (En)during Inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14).
[23] WANG R, SEIFERT P, JAKOBS T C. Astrocytes in the Optic Nerve Head of Glaucomatous Mice Display a Characteristic Reactive Phenotype [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(2): 924-32.
[24] SIMONS E S, SMITH M A, DENGLER-CRISH C M, et al. Retinal ganglion cell loss and gliosis in the retinofugal projection following intravitreal exposure to amyloid-beta [J]. Neurobiol Dis, 2021, 147: 105146.
[25] NIZARI S, GUO L, DAVIS B M, et al. Non-amyloidogenic effects of α2 adrenergic agonists: implications for brimonidine-mediated neuroprotection [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(12): e2514.
[26] XIN S H, TAN L, CAO X, et al. Clearance of Amyloid Beta and Tau in Alzheimer's Disease: from Mechanisms to Therapy [J]. Neurotox Res, 2018, 34(3): 733-48.
[27] MATHIEU E, GUPTA N, PACZKA-GIORGI L A, et al. Reduced Cerebrospinal Fluid Inflow to the Optic Nerve in Glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(15): 5876-84.
[28] RANGROO THRANE V, HYNNEKLEIV L, WANG X, et al. Twists and turns of ocular glymphatic clearance - new study reveals surprising findings in glaucoma [J]. Acta Ophthalmol, 2021, 99(2): e283-e4.
[29] BANEKE A J, AUBRY J, VISWANATHAN A C, et al. The role of intracranial pressure in glaucoma and therapeutic implications [J]. Eye (Lond), 2020, 34(1): 178-91.
[30] LIU H, YANG D, MA T, et al. Measurement and Associations of the Optic Nerve Subarachnoid Space in Normal Tension and Primary Open-Angle Glaucoma [J]. Am J Ophthalmol, 2018, 186: 128-37.
[31] MAO Y, YANG D, LI J, et al. Finite element analysis of trans-lamina cribrosa pressure difference on optic nerve head biomechanics: the Beijing Intracranial and Intraocular Pressure Study [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(12): 1887-94.
[32] VILLARRUEL J M, LI X Q, BACH-HOLM D, et al. Anterior lamina cribrosa surface position in idiopathic intracranial hypertension and glaucoma [J]. Eur J Ophthalmol, 2017, 27(1): 55-61.
[33] KIM J A, KIM T W, LEE E J, et al. Comparison of Lamina Cribrosa Morphology in Eyes with Ocular Hypertension and Normal-Tension Glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(4): 4.
[34] WOSTYN P, GIBSON C R, MADER T H. The odyssey of the ocular and cerebrospinal fluids during a mission to Mars: the "ocular glymphatic system" under pressure [J]. Eye (Lond), 2022, 36(4): 686-91.
[35] LEE A G, MADER T H, GIBSON C R, et al. Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) [J]. Eye (Lond), 2018, 32(7): 1164-7.
[36] WOSTYN P, DE WINNE F, STERN C, et al. Potential Involvement of the Ocular Glymphatic System in Optic Disc Edema in Astronauts [J]. Aerosp Med Hum Perform, 2020, 91(12): 975-7.
[37] WOSTYN P, DE WINNE F, STERN C, et al. Dilated Prelaminar Paravascular Spaces as a Possible Mechanism for Optic Disc Edema in Astronauts [J]. Aerosp Med Hum Perform, 2018, 89(12): 1089-91.
[38] LAWLEY J S, PETERSEN L G, HOWDEN E J, et al. Effect of gravity and microgravity on intracranial pressure [J]. J Physiol, 2017, 595(6): 2115-27.

[39] MACIAS B R, PATEL N B, GIBSON C R, et al. Association of Long-Duration Spaceflight With Anterior and Posterior Ocular Structure Changes in Astronauts and Their Recovery [J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(5): 553-9.

[40] BARISANO G, SEPEHRBAND F, COLLINS H R, et al. The effect of prolonged spaceflight on cerebrospinal fluid and perivascular spaces of astronauts and cosmonauts [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(17): e2120439119.

[41] HUPFELD K E, RICHMOND S B, MCGREGOR H R, et al. Longitudinal MRI-visible perivascular space (PVS) changes with long-duration spaceflight [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7238.

[42] KUMARIA A, GRUENER A M, DOW G R, et al. An explanation for Terson syndrome at last: the glymphatic reflux theory [J]. J Neurol, 2022, 269(3): 1264-71.

[43] KUMARIA A, GRUENER A M, LENTHALL R K, et al. Terson syndrome in reverse: intraventricular haemorrhage following primary intraocular haemorrhage [J]. Neurol Sci, 2022.

[44] GAUNTT C D, SHERRY R G, KANNAN C. Terson syndrome with bilateral optic nerve sheath hemorrhage [J]. J Neuroophthalmol, 2007, 27(3): 193-4.

[45] KO F, KNOX D L. The ocular pathology of Terson's syndrome [J]. Ophthalmology, 2010, 117(7): 1423-9.e2.

[46] SAKAMOTO M, NAKAMURA K, SHIBATA M, et al. Magnetic resonance imaging findings of Terson's syndrome suggesting a possible vitreous hemorrhage mechanism [J]. Jpn J Ophthalmol, 2010, 54(2): 135-9.

[47] IULIANO L, FOGLIATO G, CODENOTTI M. Intrasurgical imaging of subinternal limiting membrane blood diffusion in terson syndrome [J]. Case Rep Ophthalmol Med, 2014, 2014: 689793.

[48] KUMARIA A, GRUENER A M, LENTHALL R K, et al. Terson syndrome in reverse: intraventricular haemorrhage following primary intraocular haemorrhage [J]. Neurol Sci, 2022, 43(7): 4551-3.

[49] ANDERSON D R. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head [J]. Arch Ophthalmol, 1969, 82(6): 800-14.

[50] ANDERSON D R, HOYT W F. Ultrastructure of intraorbital portion of human and monkey optic nerve [J]. Arch Ophthalmol, 1969, 82(4): 506-30.

[51] ASHOK A, SINGH N, CHAUDHARY S, et al. Retinal Degeneration and Alzheimer's Disease: An Evolving Link [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19).

[52] KRESS B T, ILIFF J J, XIA M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain [J]. Ann Neurol, 2014, 76(6): 845-61.

[53] SEN S, SAXENA R, TRIPATHI M, et al. Neurodegeneration in Alzheimer's disease and glaucoma: overlaps and missing links [J]. Eye (Lond), 2020, 34(9): 1546-53.

[54] CRISCUOLO C, FABIANI C, CERRI E, et al. Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease and Glaucoma: From Common Degenerative Mechanisms Toward Neuroprotection [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 53.

[55] GUPTA V B, CHITRANSHI N, DEN HAAN J, et al. Retinal changes in Alzheimer's disease- integrated prospects of imaging, functional and molecular advances [J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 82: 100899.

[56] FENG W, ZHANG Y, WANG Z, et al. Microglia prevent beta-amyloid plaque formation in the early stage of an Alzheimer's disease mouse model with suppression of glymphatic clearance [J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 125.

[57] HARRISON I F, ISMAIL O, MACHHADA A, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model [J]. Brain, 2020, 143(8): 2576-93.

[58] VILOR-TEJEDOR N, CIAMPA I, OPERTO G, et al. Perivascular spaces are associated with tau pathophysiology and synaptic dysfunction in early Alzheimer's continuum [J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 135.

[59] PEROSA V, OLTMER J, MUNTING L P, et al. Perivascular space dilation is associated with vascular amyloid-β accumulation in the overlying cortex [J]. Acta Neuropathol, 2022, 143(3): 331-48.

[60] WOSTYN P. The "ocular glymphatic clearance system": a key missing piece of the Alzheimer's disease-glaucoma puzzle found? [J]. Eye (Lond), 2021, 35(4): 1281.